



日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

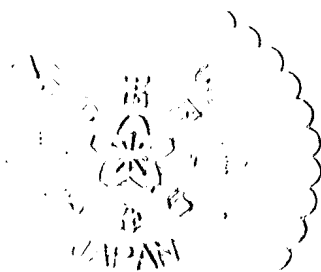
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 3 年    2 月 1 9 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 3 - 0 4 1 4 1 6  
Application Number:  
[ST. 10/C] :                      [ J P 2 0 0 3 - 0 4 1 4 1 6 ]

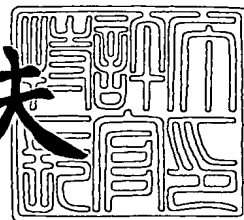
出      願                      人                      九州大学長  
Applicant(s):



2 0 0 3 年 1 0 月    1 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号    出証特 2 0 0 3 - 3 0 8 0 6 2 5

【書類名】 特許願

【整理番号】 U2002P269

【特記事項】 特許法第 3 0 条第 1 項の規定の適用を受けようとする特  
許出願

【提出日】 平成15年 2月19日

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 C01B 15/01  
C07C 49/385  
C07C 49/39  
C07C409/00  
C07F 15/00

【発明の名称】 光学活性なラクトン化合物の製造方法

【請求項の数】 14

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県福岡市東区箱崎 6 - 1 0 - 1

【氏名】 香月 勲

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県宗像市赤間文教町 1 - 1

【氏名】 伊藤 克治

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県宗像市石丸 3 - 4 - 2 5 - 2 1 0 号

【氏名】 石井 亜矢子

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県宗像市石丸 3 - 4 - 1 8 - 1 1 1 号

【氏名】 黒田 有美

【特許出願人】

【識別番号】 391012501

【氏名又は名称】 九州大学長 梶山 千里

## 【代理人】

【識別番号】 100072051

【弁理士】

【氏名又は名称】 杉村 興作

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100059258

【弁理士】

【氏名又は名称】 杉村 暁秀

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9711415

【プルーフの要否】 要

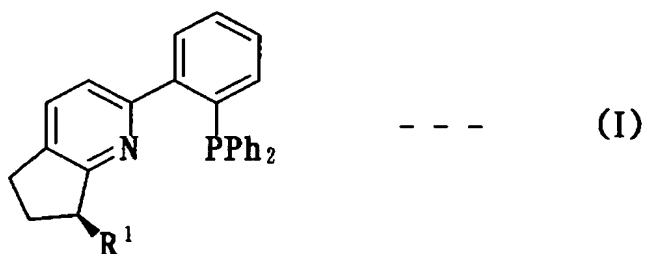
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性なラクトン化合物の製造方法

【特許請求の範囲】

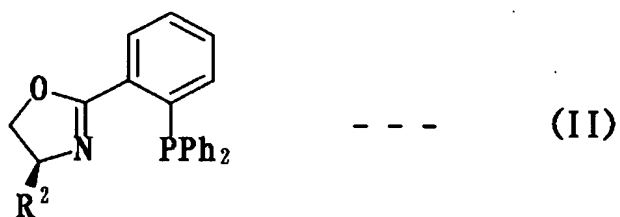
【請求項 1】 Pd 及び Pt の何れか一方を中心金属とし、下記式(I)、式(II)、式(III)及び式(IV)の何れかで表される化合物を配位子とする錯体を触媒として使用し、環状ケトン化合物を過酸化水素、尿素-過酸化水素付加物(UHP)及びアルキルヒドロペルオキシドからなる群から選択される少なくとも一種の酸化剤でバイヤー・ビリガー酸化することを特徴とする光学活性なラクトン化合物の製造方法。

【化 1】



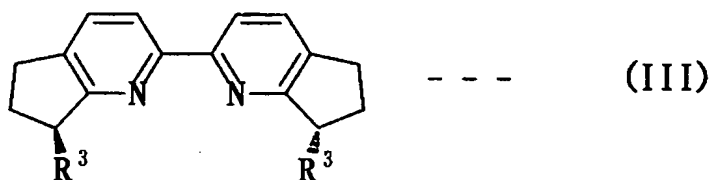
(式中、R<sup>1</sup>は、炭素数1～10の直鎖若しくは分岐のアルキル基で、該アルキル基中の水素原子はt-ブチルジメチルシロキシ(OTBS)基で置換されていてもよい。)

【化 2】



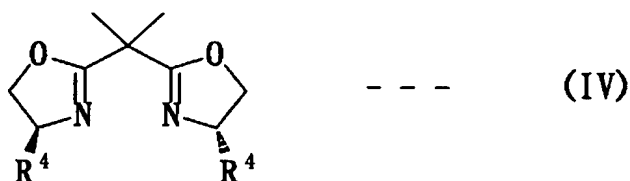
(式中、R<sup>2</sup>は、炭素数6～10のアリール基、又は炭素数1～10の直鎖若しくは分岐のアルキル基である。)

## 【化 3】



(式中、 $R^3$ は、それぞれ独立して炭素数1～10の直鎖若しくは分岐のアルキル基で、該アルキル基中の水素原子はt-ブチルジメチルシロキシ(OTBS)基で置換されていてもよい。)

## 【化 4】



(式中、 $R^4$ は、それぞれ独立して炭素数7～11のアラルキル基、又は炭素数1～10の直鎖若しくは分岐のアルキル基である。)

【請求項2】 前記錯体が、 $SbF_6^-$ 及び $BF_4^-$ の何れか一方を対イオンとすることを特徴とする請求項1に記載のラクトン化合物の製造方法。

【請求項3】 前記錯体は、前記中心金属がPdであることを特徴とする請求項1に記載のラクトン化合物の製造方法。

【請求項4】 前記錯体は、前記式(I)で表され且つ式(I)中の $R^1$ がi-プロピル基又は1-メチル-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル基である化合物を配位子とすることを特徴とする請求項1に記載のラクトン化合物の製造方法。

【請求項5】 前記錯体は、前記式(II)で表され且つ式(II)中の $R^2$ がフェニル基又はt-ブチル基である化合物を配位子とすることを特徴とする請求項1に記載のラクトン化合物の製造方法。

【請求項6】 前記錯体は、前記式(III)で表され且つ式(III)中の $R^3$ がt-ブチルジメチルシロキシメチル基又は1-メチル-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)エ

チル基である化合物を配位子とすることを特徴とする請求項 1 に記載のラクトン化合物の製造方法。

【請求項 7】 前記錯体は、前記式(IV)で表され且つ式(IV)中の  $R^4$  がベンジル基又は *t*-ブチル基である化合物を配位子とすることを特徴とする請求項 1 に記載のラクトン化合物の製造方法。

【請求項 8】 前記錯体は、Pd を中心金属とし、前記式(I)で表され且つ式(I)中の  $R^1$  が *i*-プロピル基である化合物を配位子とし、 $SbF_6^-$  を対イオンとすることを特徴とする請求項 4 に記載のラクトン化合物の製造方法。

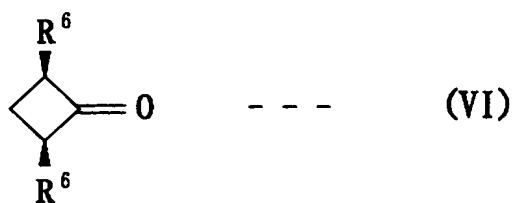
【請求項 9】 前記環状ケトン化合物が、下記式(V)、式(VI)及び式(VII)の何れかで表されることを特徴とする請求項 1 に記載のラクトン化合物の製造方法。

【化 5】



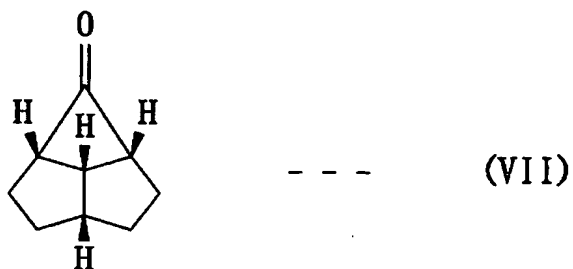
(式中、 $R^5$  は、炭素数 1 ～ 20 の置換若しくは非置換のアルキル基、又は炭素数 6 ～ 15 の置換若しくは非置換のアリール基を示す。)

【化 6】



(式中、 $R^6$  は、それぞれ独立して炭素数 1 ～ 20 の置換若しくは非置換のアルキル基、又は炭素数 6 ～ 15 の置換若しくは非置換のアリール基を示す。)

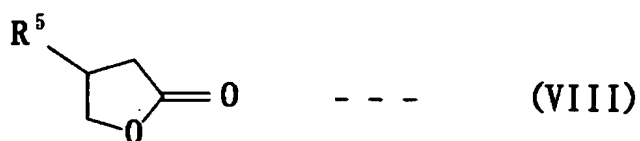
## 【化 7】



【請求項 10】 前記環状ケトン化合物が、3-フェニルシクロブタノン、3-(p-クロロフェニル)シクロブタノン、3-(p-メトキシフェニル)シクロブタノン、3-(2-ナフチル)シクロブタノン及び3-オクチルシクロブタノンの何れかであることを特徴とする請求項 9 に記載のラクトン化合物の製造方法。

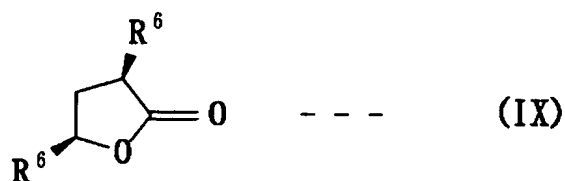
【請求項 11】 前記ラクトン化合物が下記式(VIII)、(IX)及び(X)の何れかで表されることを特徴とする請求項 1 に記載の製造方法。

## 【化 8】



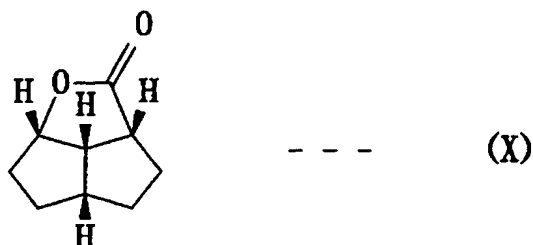
(式中、R<sup>5</sup>は上記と同義である。)

## 【化 9】



(式中、R<sup>6</sup>は上記と同義である。)

## 【化10】



【請求項12】 前記ラクトン化合物が、 $\beta$ -フェニル- $\gamma$ -ブチロラクトン、 $\beta$ -(*p*-クロロフェニル)- $\gamma$ -ブチロラクトン、 $\beta$ -(*p*-メトキシフェニル)- $\gamma$ -ブチロラクトン、 $\beta$ -(2-ナフチル)- $\gamma$ -ブチロラクトン及び $\beta$ -オクチル- $\gamma$ -ブチロラクトンの何れかであることを特徴とする請求項11に記載の製造方法。

【請求項13】 少なくとも一種の有機溶媒中で行うことを特徴とする請求項1に記載のラクトン化合物の製造方法。

【請求項14】 前記有機溶媒が、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、エタノール、アセトン、ジメチルホルムアミド(DMF)、1,2-ジメトキシエタン(DME)及びテトラヒドロフラン(THF)の何れかであることを特徴とする請求項13に記載のラクトン化合物の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、光学活性なラクトン化合物の製造方法に関し、より詳細には、特定の配位子を有するPd又はPt錯体を触媒として使用し、環状ケトン化合物を酸化剤でバイヤー・ビリガー酸化することを特徴とする光学活性なラクトン化合物の製造方法に関する。このような光学活性なラクトン化合物は医薬品の合成に有用である。

## 【0002】

## 【従来の技術】

バイヤー・ビリガー酸化は、カルボニル化合物をラクトン又はエステルへ転換



するための有力な手段であり、有機合成において広く利用されている。そして、その不斉合成版である不斉バイヤー・ビリガー酸化は、キラルなビルディングブロックとして有効な光学活性なラクトン化合物の合成方法として有用であると考えられる。そのため、昨今、不斉バイヤー・ビリガー酸化の研究が非常に盛んである。

#### 【0 0 0 3】

1994年、Bolmら及びStrukulらは、それぞれ金属を媒介した不斉バイヤー・ビリガー酸化反応を報告した (Bolm C., Schlingloff G. 及び Weickhardt K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1848-1849)、(Gusso A., Baccin C., Pinna F., 及びStrukul G., *Organometallics*, 1994, 13, 3442-3451)。これ以降、幾つかの触媒を用いた不斉バイヤー・ビリガー酸化が報告されたが、少数の例外 (非特許文献 1 ~ 3 参照) を除いて、満足のいくエナンチオ選択性は達成されていない。

#### 【0 0 0 4】

##### 【非特許文献 1】

ボルム (Bolm), ルオング (Luong) 及びシュリングロフ (Schlingloff), シンレット (Synlett), 1997年, p. 1151 ~ 1152

##### 【非特許文献 2】

パネゲッティ (Paneghetti), ガバグニン (Gavagnin), ピンナ (Pinna) 及びストルクル (Strukul), *オルガノメタリクス (Organometallics)*, 1999年, 18巻, p. 5057

##### 【非特許文献 3】

ボルム (Bolm), ベックマン (Beckmann), コスパ (Cosp) 及びパラッチ (Palazzi), シンレット (Synlett), 2001年, p. 1461 ~ 1463

#### 【0 0 0 5】

##### 【発明が解決しようとする課題】

そこで、本発明の目的は、プロキラルな環状ケトン類から高いエナンチオ選択性で不斉バイヤー・ビリガー酸化を行い、光学純度の高いラクトン化合物を製造する方法を提供することにある。

## 【0006】

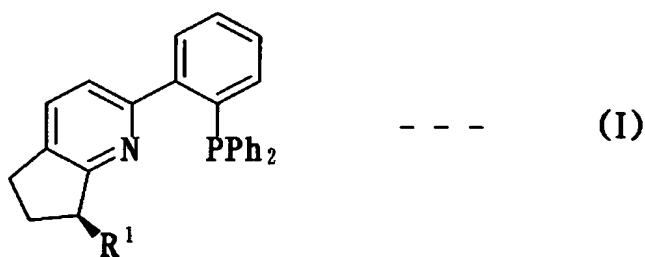
## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を達成するために鋭意研究を行った結果、Pd及びPtの何れか一方を中心金属とし、特定構造の化合物を配位子とする錯体を触媒として用い、特定の酸化剤を用いて環状ケトン化合物をバイヤー・ビリガー酸化することにより、光学純度の高いラクトン化合物を製造できることを見出し、本発明を完成させるに至った。

## 【0007】

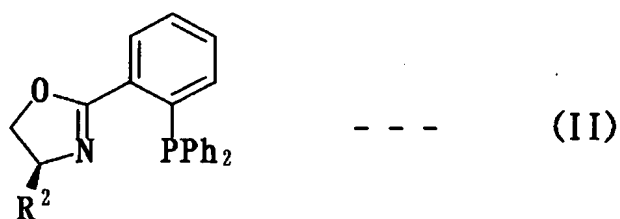
即ち、本発明の光学活性なラクトン化合物の製造方法は、Pd及びPtの何れか一方を中心金属とし、下記式(I)、式(II)、式(III)及び式(IV)の何れかで表される化合物を配位子とする錯体を触媒として使用し、環状ケトン化合物を過酸化水素、尿素-過酸化水素付加物(UHP)及びアルキルヒドロペルオキシドからなる群から選択される少なくとも一種の酸化剤でバイヤー・ビリガー酸化することを特徴とする。

## 【化11】



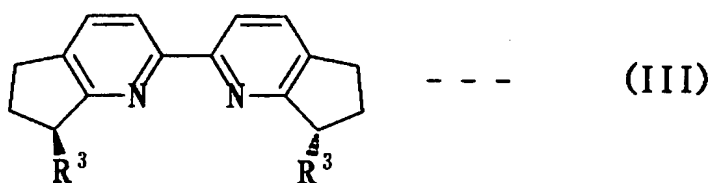
(式中、R<sup>1</sup>は、炭素数1～10の直鎖若しくは分岐のアルキル基で、該アルキル基中の水素原子はt-ブチルジメチルシロキシ(OTBS)基で置換されていてもよい。)

## 【化 1 2】



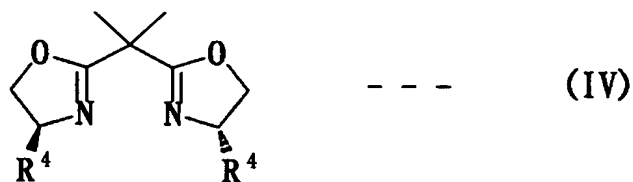
(式中、 $R^2$ は、炭素数 6 ～ 10 のアリール基、又は炭素数 1 ～ 10 の直鎖若しくは分岐のアルキル基である。)

## 【化 1 3】



(式中、 $R^3$ は、それぞれ独立して炭素数 1 ～ 10 の直鎖若しくは分岐のアルキル基で、該アルキル基中の水素原子は *t*-ブチルジメチルシロキシ(OTBS)基で置換されていてもよい。)

## 【化 1 4】



(式中、 $R^4$ は、それぞれ独立して炭素数 7 ～ 11 のアリール基、又は炭素数 1 ～ 10 の直鎖若しくは分岐のアルキル基である。)

## 【0008】

本発明の光学活性なラクトン化合物の製造方法の好適例においては、前記錯体が、 $SbF_6^-$ 及び $BF_4^-$ の何れか一方を対イオンとする。

## 【0 0 0 9】

本発明の光学活性なラクトン化合物の製造方法の他の好適例においては、前記錯体は、前記中心金属がPdである。

## 【0 0 1 0】

本発明の光学活性なラクトン化合物の製造方法の他の好適例においては、前記錯体は、前記式(I)で表され且つ式(I)中の $R^1$ がi-プロピル基又は1-メチル-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル基である化合物を配位子とする。ここで、式(I)中の $R^1$ は、i-プロピル基であるのが特に好ましい。

## 【0 0 1 1】

本発明の光学活性なラクトン化合物の製造方法の他の好適例においては、前記錯体は、前記式(II)で表され且つ式(II)中の $R^2$ がフェニル基又はt-ブチル基である化合物を配位子とする。

## 【0 0 1 2】

本発明の光学活性なラクトン化合物の製造方法の他の好適例においては、前記錯体は、前記式(III)で表され且つ式(III)中の $R^3$ がt-ブチルジメチルシロキシメチル基又は1-メチル-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル基である化合物を配位子とする。

## 【0 0 1 3】

本発明の光学活性なラクトン化合物の製造方法の他の好適例においては、前記錯体は、前記式(IV)で表され且つ式(IV)中の $R^4$ がベンジル基又はt-ブチル基である化合物を配位子とする。

## 【0 0 1 4】

本発明の光学活性なラクトン化合物の製造方法の他の好適例においては、前記環状ケトン化合物が、下記式(V)、式(VI)及び式(VII)の何れかで表される。

## 【化 1 5】



(式中、 $R^5$ は、炭素数1～20の置換若しくは非置換のアルキル基、又は炭素

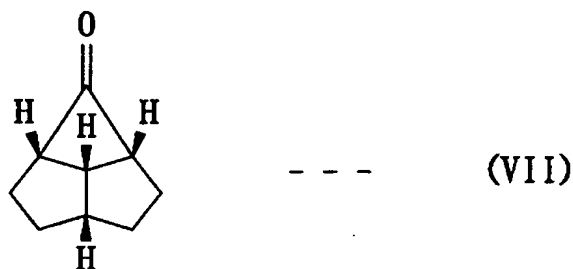
数 6 ～ 15 の置換若しくは非置換のアリール基を示す。)

【化 16】



(式中、R<sup>6</sup>は、炭素数 1 ～ 20 の置換若しくは非置換のアルキル基、又は炭素数 6 ～ 15 の置換若しくは非置換のアリール基を示す。)

【化 17】



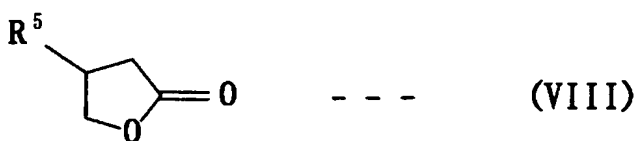
【0015】

ここで、前記環状ケトン化合物として、具体的には、3-フェニルシクロブタノン、3-(p-クロロフェニル)シクロブタノン、3-(p-メトキシフェニル)シクロブタノン、3-(2-ナフチル)シクロブタノン及び3-オクチルシクロブタノンが挙げられる。

【0016】

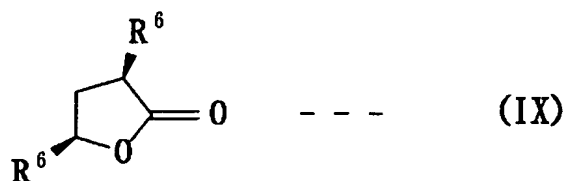
本発明の光学活性なラクトン化合物の製造方法の他の好適例においては、前記ラクトン化合物が下記式(VIII)、(IX)及び(X)の何れかで表される。

【化 18】



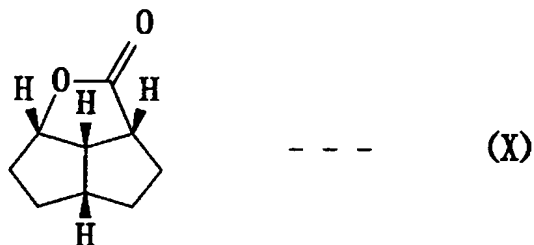
(式中、 $R^5$ は上記と同義である。)

【化19】



(式中、 $R^6$ は上記と同義である。)

【化20】



【0017】

ここで、前記ラクトン化合物として、具体的には、 $\beta$ -フェニル- $\gamma$ -ブチロラクトン、 $\beta$ -(*p*-クロロフェニル)- $\gamma$ -ブチロラクトン、 $\beta$ -(*p*-メトキシフェニル)- $\gamma$ -ブチロラクトン、 $\beta$ -(2-ナフチル)- $\gamma$ -ブチロラクトン及び $\beta$ -オクチル- $\gamma$ -ブチロラクトンが挙げられる。

【0018】

本発明の光学活性なラクトン化合物の製造方法の他の好適例においては、上記バイヤー・ビリガー酸化反応を少なくとも一種の有機溶媒中で行う。ここで、該有機溶媒として、具体的には、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、エタノール、アセトン、ジメチルホルムアミド(DMF)、1,2-ジメトキシエタン(DME)及びテトラヒドロフラン(THF)が挙げられる。

【0019】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明を詳細に説明する。本発明の光学活性なラクトン化合物の製造方法は、Pd及びPtの何れか一方を中心金属とし、上記式(I)、式(II)、式(III)及び式(IV)の何れかで表される化合物を配位子とする錯体を触媒として使用し、環状ケトン化合物を過酸化水素、尿素-過酸化水素付加物(UHP)及びアルキルヒドロペルオキシドからなる群から選択される少なくとも一種の酸化剤でバイヤー・ビリガー酸化することを特徴とする。該方法においては、有機溶媒中でPd及びPtの何れか一方を含む化合物と配位子とから錯体を調製し、該錯体を有機溶媒から分離することなく、該錯体を含有する有機溶媒中に環状ケトン化合物及び酸化剤を更に加えて、バイヤー・ビリガー酸化してもよい。この場合、製造プロセスの短縮化及び製造コストの低減が可能となる。

#### 【0020】

本発明の製造方法で利用するバイヤー・ビリガー酸化は、バイヤー・ビリガー反応又はバイヤー・ビリガー転位とも呼ばれ、ケトンの過酸による酸化でエステルを生成する反応である。この反応を環状ケトン化合物に対して行うことによりラクトン化合物が得られる。また、プロキラルな環状ケトン化合物に対しエナンチオ選択的に該反応を行うと、光学活性なラクトン化合物が得られる。

#### 【0021】

上記バイヤー・ビリガー酸化は2段階反応であり、即ち、(i)カルボニル基への過酸化物の求核的付加がクリーギー(Criegee)付加体を生成する段階と、(ii) C-C結合が過酸化物ユニットの隣接する酸素原子に移行してクリーギー付加体がエステル(又はラクトン)に転位する段階とからなる。

#### 【0022】

ここで、C-C結合の $\sigma$ -軌道がO-O結合の $\sigma^*$ -軌道と相互作用する場合、不可逆反応で且つ律速段階であるクリーギー付加体のラクトンへの転位が、スムーズに進行する。従って、2つの $\sigma$ -結合の一方が $\sigma^*$ -結合とエナンチオ場選択的に相互作用する場合に、エナンチオ選択性の高いバイヤー・ビリガー酸化が達成されるものと考えられる。

#### 【0023】

上記クリーギー付加体は、 $\eta^2$ 配位子の一種で、空いたシス配位座を隣接して

2個有する金属イオンとキレートを形成する。従って、クリーギー付加体が適切なキラル配位子を有する金属イオンとキレートを形成する場合、該クリーギー付加体の立体配座が制限され、エナンチオ場選択的な $\sigma-\sigma^*$ 相互作用が可能になると考えられる。本発明の製造方法においては、後述する特定の配位子を有するPd錯体又はPt錯体を用いるため、クリーギー付加体の立体配座が制御され、エナンチオ場選択的な $\sigma-\sigma^*$ 相互作用が可能となり、光学活性なラクトン化合物が得られる。

#### 【0024】

本発明で触媒として使用する錯体は、Pd及びPtの何れか一方を中心金属とし、上記式(I)、式(II)、式(III)及び式(IV)の何れかで表される化合物を配位子とする。

#### 【0025】

上記式(I)において、 $R^1$ は、炭素数1～10の直鎖若しくは分岐のアルキル基で、該アルキル基中の水素原子はt-ブチルジメチルシロキシ基(OTBS)で置換されていてもよい。ここで、炭素数1～10の直鎖若しくは分岐のアルキル基としては、i-プロピル基、メチル基、シクロヘキシル基、i-ブチル基、n-ペンチル基等が挙げられる。なお、式(I)において、 $R^1$ としては、i-プロピル(i-Pr)基及び1-メチル-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル[CMe<sub>2</sub>(OTBS)]基が好ましく、i-プロピル基が特に好ましい。

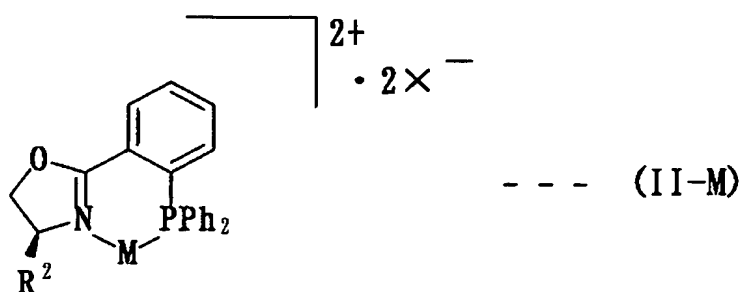
#### 【0026】

上記錯体が式(II)で表される化合物を配位子とする場合、該錯体は具体的には、下記式(II-M)で表される。

#### 【0027】



## 【化 2 1】



## 【0028】

上記式(II)及び式(II-M)において、 $R^2$ は、炭素数6～10のアリール基、又は炭素数1～10の直鎖若しくは分岐のアルキル基である。ここで、炭素数6～10のアリール基としては、フェニル基、p-トリル基、p-(トリフルオロメチル)フェニル基、p-クロロフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基等が挙げられ、炭素数1～10の直鎖若しくは分岐のアルキル基としては、t-ブチル基、i-プロピル基、メチル基、i-ブチル基等が挙げられる。なお、式(II)及び式(II-M)において、 $R^2$ としては、フェニル(Ph)基及びt-ブチル(t-Bu)基が好ましく、t-ブチル基が特に好ましい。

## 【0029】

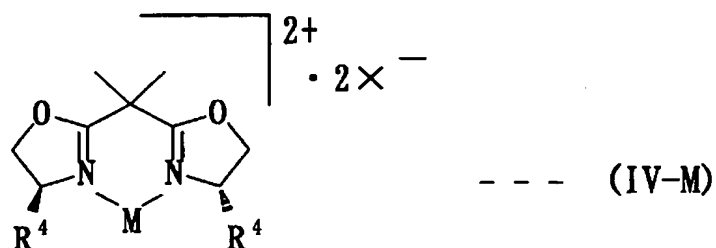
上記式(III)において、 $R^3$ は、それぞれ独立して炭素数1～10の直鎖若しくは分岐のアルキル基で、該アルキル基中の水素原子はt-ブチルジメチルシロキシ(OTBS)基で置換されていてもよい。ここで、炭素数1～10の直鎖若しくは分岐のアルキル基としては、メチル基、i-プロピル基、シクロヘキシル基、i-ブチル基、n-ブチル基、n-ペンチル基等が挙げられる。なお、式(III)において、 $R^3$ としては、t-ブチルジメチルシロキシメチル基及び1-メチル-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル基が好ましい。

## 【0030】

上記錯体が式(IV)で表される化合物を配位子とする場合、該錯体は具体的には、下記式(IV-M)で表される。

## 【0031】

## 【化 2 2】



## 【0032】

上記式(IV)及び式(IV-M)において、 $R^4$ は、それぞれ独立して炭素数7～11のアラルキル基、又は炭素数1～10の直鎖若しくは分岐のアルキル基である。ここで、炭素数7～11のアラルキル基としては、ベンジル基、2,4,6-トリメチルフェニルメチル基、4-メチルフェニルメチル基、3,5-ジメチルフェニルメチル基等が挙げられ、炭素数1～10の直鎖若しくは分岐のアルキル基としては、*t*-ブチル基、*i*-プロピル基、メチル基、*i*-ブチル基等が挙げられる。なお、式(IV)及び式(IV-M)において、 $R^4$ としては、ベンジル( $CH_2Ph$ )基及び *t*-ブチル(*t*-Bu)基が好ましい。

## 【0033】

また、上記式(II-M)及び式(IV-M)において、MはPt又はPdを示し、 $X^-$ は一価の非配位性陰イオン(対イオン)を示す。ここで、Mとしては、Pdが好ましく、一方、 $X^-$ としては、 $SbF_6^-$ 及び $BF_4^-$ が好ましく、 $SbF_6^-$ が特に好ましい。本発明における上記触媒の使用量は、基質の環状ケトンのモル量に対し、1～10mol%、好ましくは4～6mol%の範囲である。

## 【0034】

本発明の製造方法においては、上記配位子が、錯体の中心金属に結合した酸化剤の酸素原子が基質のカルボニル基の炭素原子を求核攻撃する際の面選択性と、該求核攻撃によって生じたクリーギー(Criegee)付加体の立体配座とを制御し、生成物の光学純度を向上させる。

## 【0035】

本発明で使用する環状ケトン化合物は、プロキラルな環状ケトン化合物であり

、バイヤー・ビリガー酸化により不斉炭素を生じ、例えば、上記式(V)、式(VI)、式(VII)等で表される化合物が挙げられる。ここでプロキラルな環状ケトン化合物とは、反応により不斉炭素を生じる環状ケトンを意味する。

#### 【0036】

式(V)中の $R^5$ におけるアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、2-エチルヘキシル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、イソトリデシル、ミリスチル、パルミチル、ステアシル、イコシル、ドコシル等が例示できる。

#### 【0037】

また、式(V)中の $R^5$ におけるアリール基としては、フェニル、トルイル、キシリル、クメニル、メシチル、エチルフェニル、プロピルフェニル、ブチルフェニル、ペンチルフェニル、ヘキシルフェニル、ヘプチルフェニル、オクチルフェニル、ノニルフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が例示できる。

#### 【0038】

上記アルキル基及びアリール基は、ハロゲン、炭素数1～4のアルコキシ基等で置換されていてもよい。

#### 【0039】

式(VI)中の $R^6$ におけるアルキル基及びアリール基としては、上記式(V)中の $R^5$ におけるアルキル基及びアリール基として例示したものが同様に挙げられる。これらのアルキル基及びアリール基も、ハロゲン、炭素数1～4のアルコキシ基等で置換されていてもよい。

#### 【0040】

本発明で使用する酸化剤は、尿素-過酸化水素付加物(UHP)、過酸化水素及びアルキルヒドロペルオキシドの少なくとも一種である。ここで、アルキルヒドロペルオキシドとしては、*t*-ブチルヒドロペルオキシド、クミルヒドロペルオキシド等が挙げられる。これらの酸化剤の中でも、本発明の製造方法においては、尿素-過酸化水素付加物(UHP)及び過酸化水素が好ましく、尿素-過酸化水素付加物(UHP)が特に好ましい。これらの酸化剤は、上述した錯体の中心金属に

配位し、基質のカルボニル基を攻撃して、キレート化したクリーギー付加体を生成する。これらの酸化剤の使用量は、基質の環状ケトンに対し1~2当量(eq)、好ましくは1.2~1.3当量(eq)の範囲である。

#### 【0041】

本発明における生成物である光学活性なラクトン化合物は、上述したプロキラルな環状ケトン化合物を不斉バイヤー・ビリガー酸化することによって製造される。該光学活性なラクトン化合物は、前記した環状ケトンに対応するものであり、例えば、上記式(VIII)、式(IX)、式(X)等で表される化合物が例示できる。

#### 【0042】

本発明で光学異性体の純度の尺度として用いる光学純度は、以下の式で表される。

#### 【数1】

$$\text{光学純度 (\%ee)} = \frac{[\alpha]_D \times 100}{[\alpha]_{D_{\max}}} = \frac{(R-S) \times 100}{R+S} \quad \text{又} \quad \frac{(S-R) \times 100}{R+S} = \text{鏡像体過剰率(\%ee)}$$

式中、 $[\alpha]_D$ は試料の比旋光度を、 $[\alpha]_{D_{\max}}$ は光学的に純粋な物質の比旋光度を、Rは試料中に占めるR体の割合を、Sは試料中に占めるS体の割合を示す。従って、光学純度は、鏡像体過剰率と一致する。R体とS体の割合が同じ場合、即ちラセミ体の場合は、光学純度は0%eeとなる。生成物の光学純度（鏡像体過剰率）は、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定することができる。

#### 【0043】

本発明の製造方法は、通常有機溶媒中で行う。該有機溶媒としては、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )等のハロゲン化炭化水素；1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル( $\text{Et}_2\text{O}$ )、1,2-ジメトキシエタン(DME)、テトラヒドロフラン(THF)等のエーテル類；酢酸エチル( $\text{AcOEt}$ )等のエステル化合物；メタノール、エタノール( $\text{EtOH}$ )及びイソプロパノール等の炭素数1~3のアルコール類；アセトン等のケトン類；ジメチルホルムアミド(DMF)等のアミド類が例示できる。これらの中でも、生成物の鏡像体過剰率を向上させ

る観点からは、1,2-ジメトキシエタン(DME)及びテトラヒドロフラン(THF)が好ましい。上記有機溶媒の使用量は、基質の環状ケトン1mmolに対し1~10ml、好ましくは4~5mlの範囲である。

#### 【0044】

本発明の製造方法は、室温で行うことができる。但し、室温以下、例えば-20℃~-80℃で反応を行うと、反応速度が遅くなるものの、鏡像体過剰率が向上するため、生成物の光学純度を上げる観点からは好ましい。

#### 【0045】

本発明では、環状ケトン化合物、酸化剤、有機溶媒及び触媒の混合溶液を攪拌することにより、光学活性なラクトン化合物を製造することができる。攪拌方法は、混合溶液の均一性を確保できさえすれば特に限定されず、公知の方法が適用できる。また、反応時間は特に限定されず、上記反応温度に合わせて適宜選択される。反応温度が高い場合は反応時間を短く、反応温度が低い場合は反応時間を長くすることが好ましい。

#### 【0046】

##### 【実施例】

以下に、実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

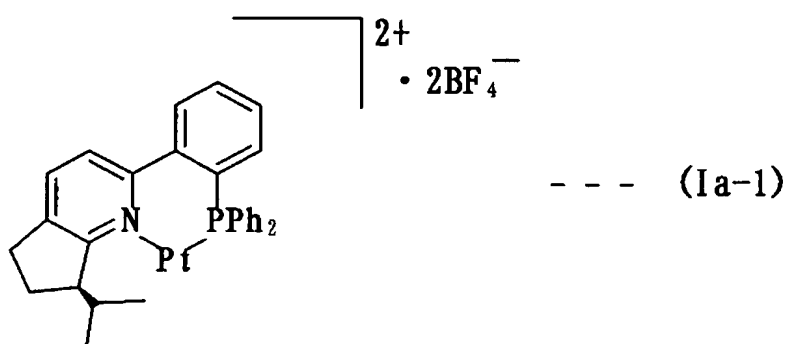
#### 【0047】

##### (実施例1)

1,5-シクロオクタジエン白金ジクロライド[(COD)PtCl<sub>2</sub>] (2.2mg, 5.0 μmol) を1,2-ジクロロエタン(0.4mL)に溶解させた溶液に、前記式(I)で表されR<sup>1</sup>がイソプロピル基である化合物(2.3mg, 5.5 μmol)を窒素下に加え、室温で1時間攪拌した。該混合液を、予め窒素下でテトラフルオロホウ酸銀[AgBF<sub>4</sub>] (1.9mg, 10 μmol)が仕込まれた別のフラスコに加え、室温で更に1時間攪拌し、セライトのパッドを通して濾過し、錯体の溶液として調製した。なお、該錯体は、下記式(Ia-1)で表される。

#### 【0048】

## 【化 2 3】



## 【0049】

上記で得られた溶液に、3-フェニルシクロブタノン(15.2mg, 0.1mmol)を加えた。次に、該溶液に尿素-過酸化水素付加物(UHP)(12.2mg, 0.13mmol)を加え、室温で更に24時間撹拌した。撹拌終了後、得られた混合液をロータリーエバポレーターで濃縮し、ヘキサン/酢酸エチル(=9/1)混合液を用いシリカゲルでクロマトグラフ分離し、 $\beta$ -フェニル- $\gamma$ -ブチロラクトン(13.3mg, 収率79%)を得た。この生成物の鏡像体過剰率をダイセル・キラルパックAD-H (DAICEL CHIRALPAK AD-H) 及びヘキサン/イソプロパノール(=95/5)を用い高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析したところ、鏡像体過剰率は7%eeであった。なお、生成物の立体配置は、標品の溶出時間との比較から決定した(Uchida T., Katsuki T., Ito K., Akashi S., Ishii A., and Kuroda T., *Helv. Chim. Acta.*, 2002, 85, 3078参照)。結果を表1に示す。

## 【0050】

## (実施例2)

尿素-過酸化水素付加物(UHP)(12.2mg, 0.13mmol)の代わりに30%の過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)水溶液(15 $\mu$ l, 過酸化水素含有量0.13mmol)を用いた以外は実施例1と同様に行った。結果を表1に示す。

## 【0051】

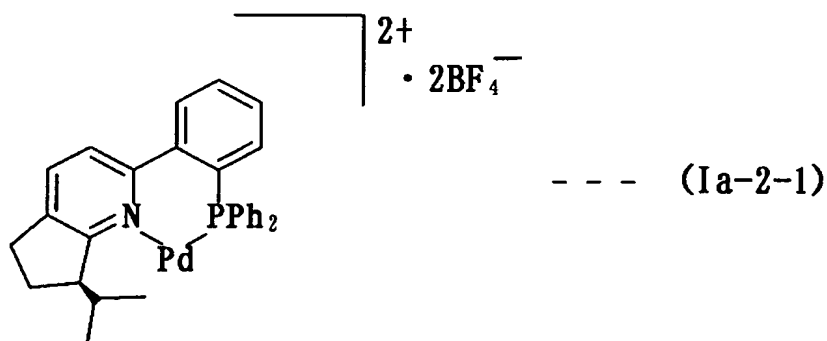
## (実施例3)

ビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)クロライド(1.9mg, 5.0 $\mu$ mol)を1, 2-

ジクロロエタン(0.4mL)に溶解させた溶液に、前記式(I)で表されR<sup>1</sup>がイソプロピル基である化合物(2.3mg, 5.5 $\mu$ mol)を窒素下に加え、室温で1時間攪拌した。該混合液を、予め窒素下でテトラフルオロホウ酸銀[AgBF<sub>4</sub>](1.9mg, 10 $\mu$ mol)が仕込まれた別のフラスコに加え、室温で更に1時間攪拌し、実施例1と同様に錯体の溶液として調製し、下記式(Ia-2-1)で表される錯体を合成した。

【0052】

【化24】



【0053】

上記の溶液に3-フェニルシクロブタノン(15.2mg, 0.1mmol)を加えた。次に、該溶液に尿素-過酸化水素付加物(UHP)(12.2mg, 0.13mmol)を加え、室温で更に20時間攪拌し、得られた混合液を実施例1と同様にして分析した。結果を表1に示す。

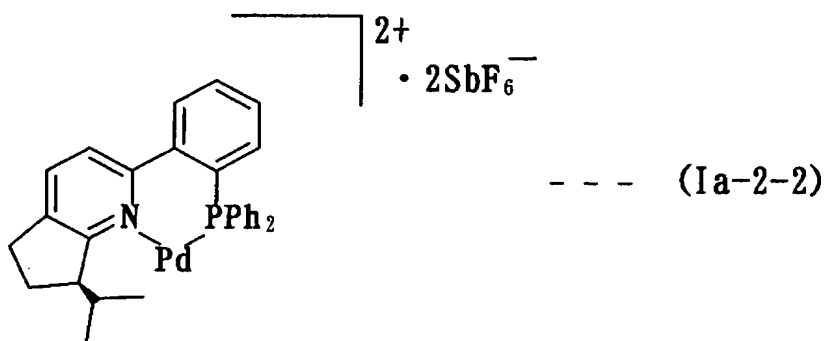
【0054】

(実施例4)

テトラフルオロホウ酸銀[AgBF<sub>4</sub>](1.9mg, 10 $\mu$ mol)の代わりに、ヘキサフルオロアンチモン酸銀[AgSbF<sub>6</sub>](3.4mg, 10 $\mu$ mol)を用いた以外は、実施例3と同様にして下記式(Ia-2-2)で表される錯体を合成した。また、反応時間を2時間とする以外は、実施例1と同じ条件で反応を行い、生成物の分析を行った。結果を表1に示す。

【0055】

## 【化 25】



## 【0056】

## (実施例 5)

式(Ia-2-1)で表される錯体を触媒とし、30%の過酸化水素( $\text{H}_2\text{O}_2$ )水溶液(15  $\mu\text{l}$ , 過酸化水素含有量0.13mmol)を酸化剤として用い、反応時間を20時間とする以外は実施例1と同様に行った。結果を表1に示す。

## 【0057】

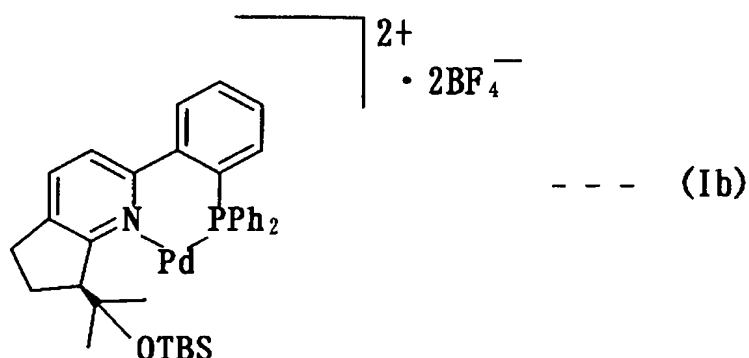
## (実施例 6)

前記式(I)で表され  $\text{R}^1$  がイソプロピル基である化合物(2.3mg, 5.5  $\mu\text{mol}$ )に代えて、式(I)で表され  $\text{R}^1$  が1-メチル-1-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)エチル基である化合物(3.0mg, 5.5  $\mu\text{mol}$ )を配位子として用いる以外は実施例3と同様にして下記式(Ib)で表される錯体を合成した。また、該錯体を触媒とし、反応時間を45時間とする以外は、実施例1と同じ条件で反応を行い、生成物の分析を行った。結果を表1に示す。

## 【0058】



## 【化 26】



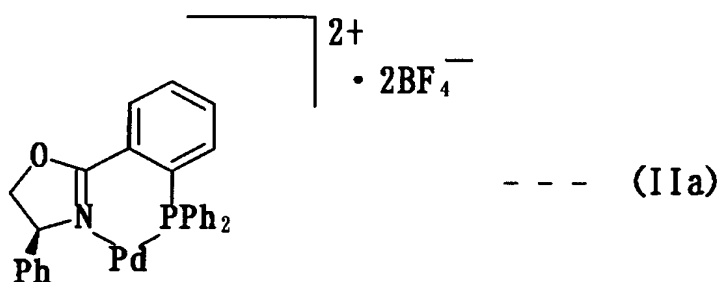
## 【0059】

## (実施例 7)

前記式(I)で表され  $R^1$  がイソプロピル基である化合物 (2.3mg,  $5.5 \mu\text{mol}$ ) に代えて、式(II)で表され  $R^2$  がフェニル基である化合物 (1.9mg,  $5.5 \mu\text{mol}$ ) を配位子として用いる以外は実施例 3 と同様にして下記式(IIa)で表される錯体を合成した。また、該錯体を触媒とし、反応時間を17時間とする以外は、実施例 1 と同じ条件で反応を行い、生成物の分析を行った。結果を表 1 に示す。

## 【0060】

## 【化 27】



## 【0061】

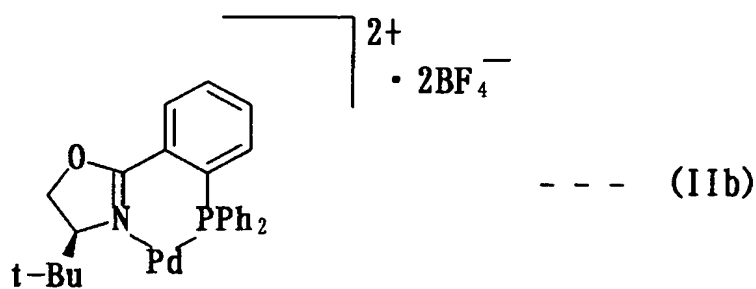
## (実施例 8)

前記式(I)で表され  $R^1$  がイソプロピル基である化合物 (2.3mg,  $5.5 \mu\text{mol}$ ) に代えて、式(II)で表され  $R^2$  が *t*-ブチル基である化合物 (2.1mg,  $5.5 \mu\text{mol}$ ) を配位

子として用いる以外は実施例 3 と同様にして下記式(IIb)で表される錯体を合成した。また、該錯体を触媒とし、反応時間を18時間とする以外は、実施例 1 と同じ条件で反応を行い、生成物の分析を行った。結果を表 1 に示す。

【0062】

【化28】



【0063】

なお、カウンターアニオンは異なるものの上記式(IIa)及び式(IIb)の錯体とは同様の配位子よりなる Pd 錯体の合成例が、J. Sprinz, M. Kiefer, G. Helmen, M. Reggelin, G. Huttner, O. Walter, and L. Zscinal, Tetrahedron Lett., 1994, 35, 1523-1526. に記載されている。

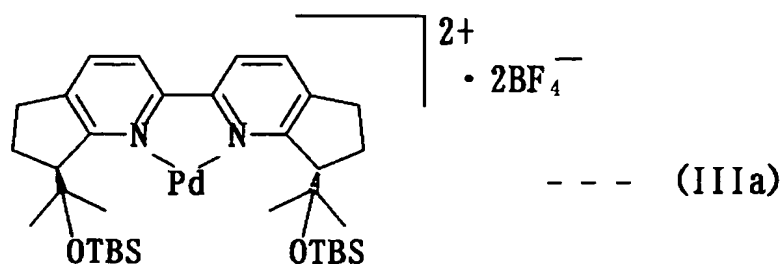
【0064】

(実施例 9)

前記式(I)で表され R<sup>1</sup>がイソプロピル基である化合物(2.3mg, 5.5 μmol)に代えて、式(III)で表され R<sup>3</sup>が総て 1-メチル-1-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル基である化合物(3.2mg, 5.5 μmol)を配位子として用いる以外は実施例 3 と同様にして下記式(IIIa)で表される錯体を合成した。また、該錯体を触媒とし、反応時間を89時間とする以外は、実施例 1 と同じ条件で反応を行い、生成物の分析を行った。結果を表 1 に示す。

【0065】

## 【化 29】



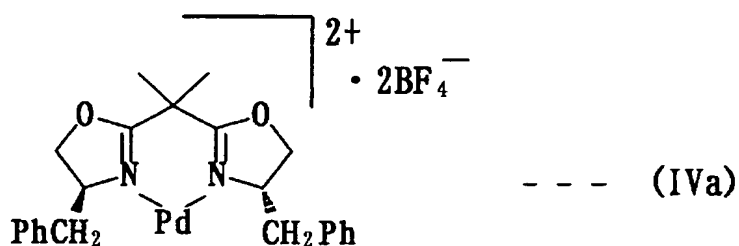
## 【0066】

## (実施例 10)

前記式(I)で表され  $R^1$  がイソプロピル基である化合物(2.3mg,  $5.5 \mu\text{mol}$ )に代えて、式(IV)で表され  $R^4$  が総てベンジル基である化合物(2.0mg,  $5.5 \mu\text{mol}$ )を配位子として用いる以外は実施例 3 と同様にして下記式(IVa)で表される錯体を合成した。また、該錯体を触媒とし、反応時間を12時間とする以外は、実施例 1 と同じ条件で反応を行い、生成物の分析を行った。結果を表 1 に示す。

## 【0067】

## 【化 30】



## 【0068】

なお、カウンターアニオンは異なるものの上記錯体と同様の配位子よりなる Pd 錯体を溶液中で調製し反応に用いた例が、J. M. Zenner and R. C. Larock, J. Org. Chem., 1996, 64, 7312-7322. に記載されている。

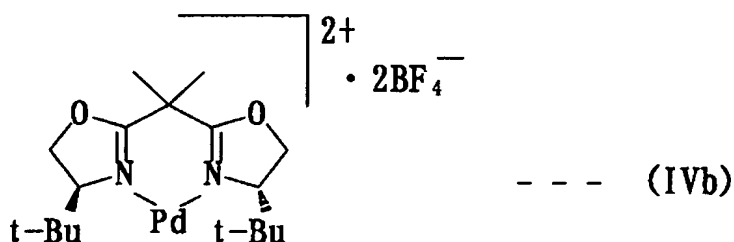
## 【0069】

## (実施例 11)

前記式(I)で表され  $R^1$  がイソプロピル基である化合物(2.3mg,  $5.5\mu\text{mol}$ )に代えて、式(IV)で表され  $R^4$  が総て *t*-ブチル基である化合物(1.6mg,  $5.5\mu\text{mol}$ )を配位子として用いる以外は実施例3と同様にして下記式(IVb)で表される錯体を合成した。また、該錯体を触媒とし、反応時間を70時間とする以外は、実施例1と同じ条件で反応を行い、生成物の分析を行った。結果を表1に示す。

【0070】

【化31】



【0071】

なお、カウンターアニオンは異なるものの上記錯体と同様の配位子よりなる Pd 錯体を反応に用いた例が、K. Ito, R. Kashiwagi, K. Iwasaki, and T. Katsuki, Synlett. 1999, 1563-1566. に記載されている。

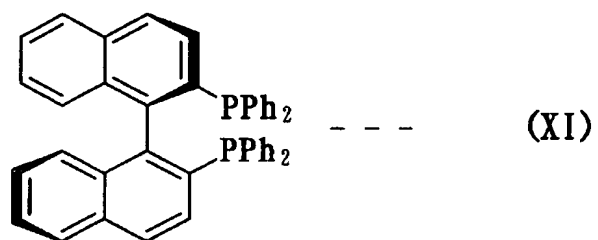
【0072】

(参考例1)

前記式(I)で表され  $R^1$  がイソプロピル基である化合物(2.3mg,  $5.5\mu\text{mol}$ )に代えて、下記式(XI)で表される化合物(3.4mg,  $5.5\mu\text{mol}$ )を配位子として用いる以外は実施例3と同様にして下記式(XIa)で表される錯体を合成した。また、該錯体を触媒とし、反応時間を3時間とする以外は、実施例1と同じ条件で反応を行い、生成物の分析を行った。結果を表1に示す。

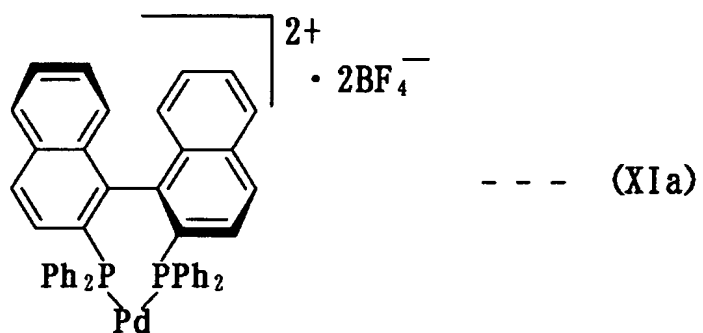
【0073】

【化 3 2】



【0074】

【化 3 3】



【0075】

(参考例 2)

尿素-過酸化水素付加物(UHP)(12.2mg, 0.13mmol)の代わりに30%の過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)水溶液(15μl, 過酸化水素含有量0.13mmol)を用いた以外は参考例1と同様に行った。結果を表1に示す。

【0076】

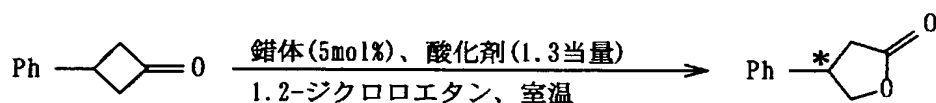
【表 1】

	触媒	酸化剤	反応時間 (h)	収率(%)	鏡像体過剰率 (% ee)	立体 配置
実施例 1	式(Ia-1)	UHP	24	79	7	R
実施例 2	式(Ia-1)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	24	84	3	R
実施例 3	式(Ia-2-1)	UHP	20	87	41	R
実施例 4	式(Ia-2-2)	UHP	2	100	47	R
実施例 5	式(Ia-2-1)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	20	88	26	R
実施例 6	式(Ib)	UHP	45	52	8	R
実施例 7	式(IIa)	UHP	17	94	10	R
実施例 8	式(IIb)	UHP	18	100	38	R
実施例 9	式(IIIa)	UHP	89	35	9	S
実施例 10	式(IVa)	UHP	12	88	14	S
実施例 11	式(IVb)	UHP	70	44	15	R
参考例 1	式(XIa)	UHP	3	100	18	R
参考例 2	式(XIa)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	3	100	10	R

【0077】

表 1 の実施例 1 ～ 11 及び参考例 1 及び 2 に対応する反応式を下記に示す。

【化 34】



【0078】

表 1 から、上述の錯体を触媒とし、UHP 又は H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を酸化剤として環状ケトンバイヤー・ビリガー酸化することにより、光学活性なラクトン化合物が得られることが分かる。また、実施例 1 と 3、並びに実施例 2 と 5 との比較から、中心金属としては、Pt よりも Pd が好ましいことが分かる。また、実施例 3 と 4 との比較から、対イオンとしては、BF<sub>4</sub><sup>-</sup> よりも SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> が好ましいことが分かる。更に、実施例 3 及び 6 ～ 11 から、配位子としては、前記式(I)で表され R<sup>1</sup> がイソプロピル基である化合物及び式(II)で表され R<sup>2</sup> が t-ブチル基である化合物

物が好ましく、前記式(I)で表され  $R^1$  がイソプロピル基である化合物が特に好ましいことがわかる。また更に、実施例 1 と 2、並びに実施例 3 と 5 との比較から、鏡像体過剰率の観点から、酸化剤としては、 $H_2O_2$  よりも UHP が好ましいことが分かる。

## 【0079】

(実施例 12 ~ 25)

触媒として上記式(Ia-2-2)で表される錯体を用い、表 2 に示す溶媒、反応温度、反応時間で実施例 1 と同様に 3-フェニルシクロブタノンの酸化を行った。結果を表 2 に示す。

## 【0080】

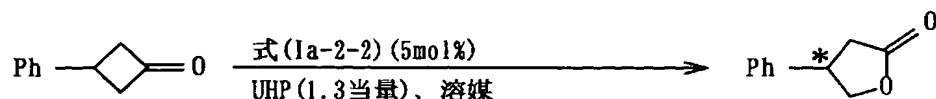
【表 2】

	溶媒	反応温度 (°C)	反応時間 (h)	収率(%)	鏡像体過剰率 (% ee)
実施例 12	$CH_2Cl_2$	室温	10	100	50
実施例 13	1,4-ジメチル	室温	19	95	47
実施例 14	$Et_2O$	室温	18	94	44
実施例 15	AcOEt	室温	1.5	100	53
実施例 16	EtOH	室温	0.5	100	51
実施例 17	アセトン	室温	19	100	51
実施例 18	DMF	室温	23	98	48
実施例 19	DME	室温	0.5	100	57
実施例 20	DME	-40	46	93	73
実施例 21	THF	室温	23	92	59
実施例 22	THF	-20	18	100	73
実施例 23	THF	-40	24	100	78
実施例 24	THF	-60	214	91	80
実施例 25	THF	-80	186	98	60

## 【0081】

表 2 の実施例 12 ~ 25 に対応する反応式を下記に示す。

## 【化 3 5】



## 【0082】

表2から、鏡像体過剰率の観点から、溶媒としては、DME及びTHFが特に好ましいことが分かる。また、室温よりも更に低温で反応させた方が生成物の光学純度が向上するものの、低温過ぎると光学純度が低下することが分かる。

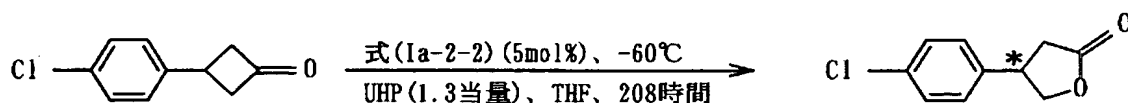
## 【0083】

(実施例26)

3-フェニルシクロブタノン(0.1mmol)の代わりに3-(p-クロロフェニル)シクロブタノン(0.1mmol)を用い、反応時間を208時間とする以外は実施例24と同様に行った。その結果、 $\beta$ -フェニル- $\gamma$ -ブチロラク톤の代わりに $\beta$ -(p-クロロフェニル)- $\gamma$ -ブチロラク톤を生成物として得た。なお、生成物の立体配置を、標品の溶出時間との比較から決定したところ、R体が主であった(Uchida T., Katsuki T., Ito K., Akashi S., Ishii A., and Kuroda T., *Helv. Chim. Acta.*, 2002, 85, 3078参照)。結果を表3に示す。また、反応式を下記に示す。

## 【0084】

## 【化 3 6】



## 【0085】

(実施例27)

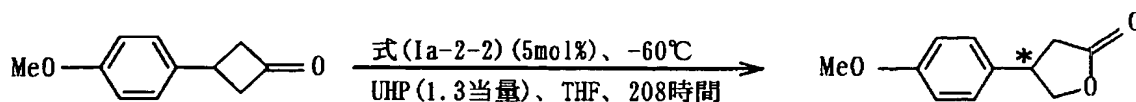
3-フェニルシクロブタノン(0.1mmol)の代わりに3-(p-メトキシフェニル)シクロブタノン(0.1mmol)を用い、反応時間を208時間とする以外は実施例24と同様に行った。その結果、 $\beta$ -フェニル- $\gamma$ -ブチロラク톤の代わりに $\beta$ -(p-メト



キシフェニル)- $\gamma$ -ブチロラク톤を生成物として得た。結果を表3に示す。また、反応式を下記に示す。

【0086】

【化37】



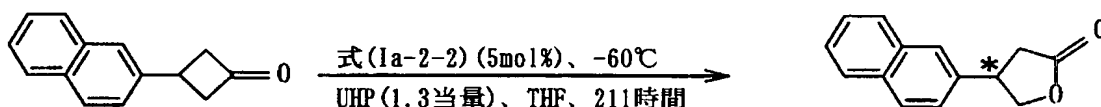
【0087】

(実施例28)

3-フェニルシクロブタノン(0.1mmol)の代わりに3-(2-ナフチル)シクロブタノン(0.1mmol)を用い、反応時間を211時間とする以外は実施例24と同様に行った。その結果、 $\beta$ -フェニル- $\gamma$ -ブチロラク톤の代わりに $\beta$ -(2-ナフチル)- $\gamma$ -ブチロラク톤を生成物として得た。結果を表3に示す。また、反応式を下記に示す。

【0088】

【化38】



【0089】

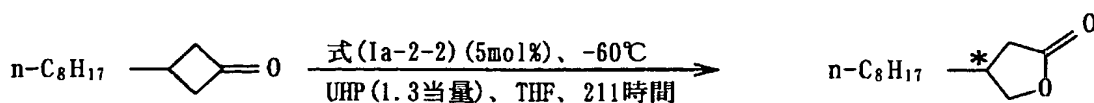
(実施例29)

3-フェニルシクロブタノン(0.1mmol)の代わりに3-オクチルシクロブタノン(0.1mmol)を用い、反応時間を211時間とする以外は実施例24と同様に行った。その結果、 $\beta$ -フェニル- $\gamma$ -ブチロラク톤の代わりに $\beta$ -オクチル- $\gamma$ -ブチロラク톤を生成物として得た。なお、生成物の鏡像体過剰率は、生成物をUchida T., Katsuki T., Ito K., Akashi S., Ishii A., and Kuroda T., *Helv. Chim. Acta.*, 2002, 85, 3078に記載の手法に従い、対応する $\gamma$ -ヒドロキシベンジルア

ミドに変換した後、ダイセル・キラルセルOD-H (DAICEL CHIRALCEL OD-H) 及びヘキサン/イソプロパノール(=90/10)溶離液を用い高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分析した。結果を表3に示す。また、反応式を下記に示す。

【0090】

【化39】



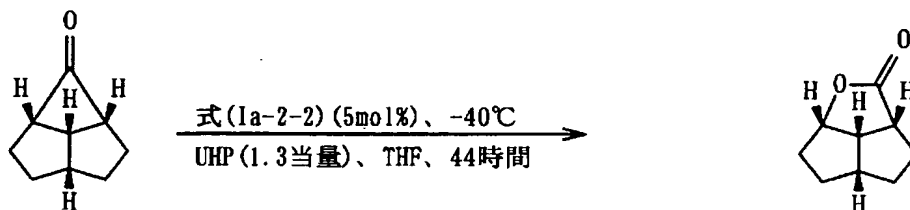
【0091】

(実施例30)

3-フェニルシクロブタノン(0.1mmol)の代わりに前記式(VII)で表される化合物(0.1mmol)を用い、反応時間を44時間とする以外は実施例23と同様に行った。その結果、β-フェニル-γ-ブチロラク톤の代わりに前記式(X)で表される化合物を生成物として得た。なお、生成物は、(1S, 4R, 7R, 10S)体が大部分であった。結果を表3に示す。また、反応式を下記に示す。

【0092】

【化40】



【0093】

【表 3】

	基質	反応温度 (°C)	反応時間 (h)	収率(%)	鏡像体過剰率 (%ee)
実施例 26	式(V) $R^5 = p\text{-C}_6\text{H}_4$	-60	208	76	73
実施例 27	式(V) $R^5 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	-60	208	52	73
実施例 28	式(V) $R^5 = 2\text{-C}_{10}\text{H}_7$	-60	211	94	83
実施例 29	式(V) $R^5 = n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	-60	211	65	60
実施例 30	式(VII)	-40	44	89	>99

## 【0094】

表3から、種々の環状ケトンに対し本発明の製造方法が適用できることが分かる。また、鏡像体過剰率の観点から、式(V)中の $R^5$ としてはアリール基が好ましいことが分かる。更に、三環系の環状ケトンに対して本発明の方法を実施することで、著しく光学純度の高いラクトンが得られることが分かる。

## 【0095】

## 【発明の効果】

本発明の製造方法によれば、光学活性なラクトン化合物を製造することができ

、該光学活性なラクトン化合物は、医農薬品の合成における、キラルなビルディングブロックとして有効である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 プロキラルな環状ケトン類から高いエナンチオ選択性で不斉バイヤー・ビリガー酸化を行い、光学純度の高いラクトン化合物を製造する方法を提供する。

【解決手段】 P d 及び P t の何れか一方を中心金属とし、特定の化合物を配位子とする錯体を触媒として使用し、環状ケトン化合物を過酸化水素、尿素-過酸化水素付加物(U H P)及びアルキルヒドロペルオキシドからなる群から選択される少なくとも一種の酸化剤でバイヤー・ビリガー酸化することを特徴とする光学活性なラクトン化合物の製造方法である。

【選択図】 なし

**認定・付加情報**

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 0 4 1 4 1 6
受付番号	5 0 3 0 0 2 6 5 3 7 1
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 6 月 2 0 日

## &lt; 認定情報・付加情報 &gt;

## 【特許出願人】

【識別番号】	391012501
【住所又は居所】	福岡県福岡市東区箱崎 6 丁目 1 0 番 1 号
【氏名又は名称】	九州大学長

## 【代理人】

申請人

【識別番号】	100072051
【住所又は居所】	東京都千代田区霞が関 3 - 2 - 4 霞山ビル 7 階
【氏名又は名称】	杉村 興作

## 【選任した代理人】

【識別番号】	100059258
【住所又は居所】	東京都千代田区霞が関 3 - 2 - 4 霞山ビル 7 階
【氏名又は名称】	杉村 暁秀

次頁無

特願 2 0 0 3 - 0 4 1 4 1 6

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[ 3 9 1 0 1 2 5 0 1 ]

1. 変更年月日

1 9 9 1 年 1 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

福岡県福岡市東区箱崎 6 丁目 1 0 番 1 号

氏 名

九州大学長